

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
**Image Problem Mailbox.**



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1805392 A1

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО СССР  
(ГОСПАТЕНТ СССР)

(51) 5 G 01 N 33/53

3

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

- (21) 4685572/14  
(22) 25.04.89  
(46) 30.03.93. Бюл. № 12  
(71) Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Ленинградский институт усовершенствования врачей-экспертов и Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
(72) А.З.Довгалюк, В.И.Столяров и И.Б.Семилуцкая  
(56) Шабалин В.Д. и Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. Л.: Медицина, 1988, с. 312.  
(54) СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА С ЗАБОЛЕВАНИЕМ РАКА ПИЩЕВОДА

2

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности к онкоиммунологии. Цель изобретения - повышение эффективности выявления групп риска путем определения в антигennом составе лимфоцитов наличия Н1 А-В-35 антигена. Изучено распределение Н1 А антигена у больных раком пищевода. Антигенный состав лимфоцитов исследовали в стандартном лимфотоксическом тесте панелью антисывороток, направленных к 23 антигенам системы Н1 А. Лимфоциты для исследования выделяли методом центрифугирования из дефибрирированной крови в градиенте плотности фиколла - верографина. Наличие в антигennом составе лимфоцитов Н1 В-35 антигена служит основанием для формирования группы риска. 3 табл.

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии.

Целью способа является повышение эффективности выявления групп риска.

Изучено распределение Н1 А антигена у 109 больных раком пищевода, контрольной группой послужили данные Л.Д.Серовой (1982), изучившей распределение данных антигенов у 845 практически здоровых лиц. Антигенный состав лимфоцитов исследовали в стандартном лимфотоксическом тесте панелью антисывороток, направленных к 23 антигенам системы Н1 А. Данные специфичности антигенов, к которым были направлены антисыворотки, приведены в табл.1. Лимфоциты для исследования выделяли методом центрифугирования из дефибринированной крови в градиенте плотности фиколла-верографина. Кровь для исследования брали у больных с гистологически,

рентгенологически и эндоскопически доказанном раке пищевода.

Из 109 больных раком пищевода мужчин было 92, женщин 17 в возрасте от 40 до 75 лет. В зависимости от локализации процесса в пищеводе, больные распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 12, среднегрудной отдел - 56 и нижнегрудной - 41 человек. Из 109 человек оперативное лечение предпринято у 46 больных, остальным 63 проводилось симптоматическое лечение. Отдаленные результаты лечения прослежены у всех 109 больных.

Сопоставление нормальных показателей частоты встречаемости Н1 А - антигенов с частотой встречаемости у больных раком пищевода (табл.1) позволило установить статистически достоверна повышение Н1 А-В-35 у больных раком пищевода (32% против 12,3% в контрольной группе). Кроме этого

PTO-2002-5057

SU (11) 1805392 A1

отмечено снижение частоты встречаемости антигенов НIA-A19 (5,50% в норме 12,8%), B5 (6,4% в норме 21,6%), B40 (5,50% в норме 17,6%) по сравнению в контрольной группе, что свидетельствует о резистентности лиц с представительством данных антигенов к возникновению рака пищевода.

Как мы уже указывали, среди исследуемых нами больных раком пищевода, мужчины составили 92 человека, женщины – 17. Изучение распределения НIA антигенов в зависимости от пола позволило установить (табл.1), что у мужчин отмечено повышение частоты встречаемости НIA-B 35 антигена статистически достоверного 36,95% против 12,92% в норме, что обусловило более частую заболеваемость мужчин раком пищевода. Отмечено также снижение антигенов НIA-A-19/1,08 в норме 11,63%, B-5 (3,26 в норме 21,0%), B-12 (8,69 в норме 20,51%), B-40 (5,43 в норме 11,95%) по сравнению с контрольной группой. У женщин также отмечалось повышение встречаемости антигена НIA-B-35 (23,52 в норме 10,61%) и снижение антигенов НIA A-19, B-40 (см. табл.1). Следует отметить, что у женщин не отмечалось снижение антигена B-5 и B-12 они были идентичны с контрольной группой.

Изучение распределения больных раком пищевода по возрасту позволило установить, что от 40 до 49 лет больные составили 14 наблюдений, от 50 до 59 лет – 50 больных и старше 60 лет – 35 человек. Т.е. нами установлено, что столь грозное заболевание как рак пищевода не возникал в возрасте до 40 лет, чаще всего данная патология встречалась у больных старше 50 лет – 85 больных. По нашему мнению группой риска является возраст старше 50 лет. Эта зависимость сохраняется как среди мужчин, так и женщин.

Изучение распределения НIA антигенов в зависимости от возраста приведены в таблице 2. Анализ частоты встречаемости НIA-антител в зависимости от возраста в момент установления диагноза показал, что антиген B-35 (таблица 2) чаще встречается во всех возрастных подгруппах и составил 28,57% до 49 лет, 34% до 60 лет и 25,71% у больных старше 60 лет. В отношении антигенов A-19, B-5, B-40 отмечено, что у больных до 49 лет статистически достоверное снижение частоты встречаемости антигенов B5, B12, B40 (см. табл.2), который вообще не выявлен в данной возрастной группе. Антиген A19 соответствовал норме. У больных раком пищевода в наиболее многочисленной группе от 50 до 59 лет (50 наблюдений) отмечается снижение частоты встречаемости антигенов A19, B5, B40 (см. табл.2) по

сравнению с контрольной группой, что обуславливает резистентность к возникновению в этой возрастной группе рака пищевода. В третьей возрастной группе, т.е. у больных старше 60 лет, отмечено увеличение частоты встречаемости антигена B35 (25,7%) и снижение A19 до 2,85%, B5 – 5,71%. Антиген B40 не изменился.

Более детальное изучение анамнеза заболевания и профессии больных позволило установить, что в 26 (23,85% случаев наши больные работали во вредных условиях, эта работа сварщика, пайщика, работа со щелочами, химически активными веществами, работа в резиновой промышленности и др. Кроме этого, тщательное изучение анамнеза позволило установить, что в 24 (22,01%) случаев в роду у наших больных (у матери, отца, брата, сестры) имелись различные опухолевые заболевания. Суммарно они составили 59 (54,12%) больных.

Изучение распределения НIA антигенов у этих больных (табл.3) позволило установить, частота встречаемости антигена НIA-B 35 была наиболее высокой по сравнению со всеми остальными анамнезируемыми группами и составила 42,37% (норма 12,30%), т.е. наличие данного антигена в возрасте старше 40 лет обуславливает наиболее высокий риск заболеваемости раком пищевода. Как видно из данных, приведенных в таблице 3 у больных с профессиональными вредностями в работе НIA антиген B35 составил 26,92%, что было выше чем в контрольной группе 1,5. В группе больных с отягощенной наследственностью НIA-B 35 антиген составил 33,3% при норме 12,30 (табл.3). Это позволяет предположить, что рак пищевода является генетически детерминированным заболеванием. Так же как и в других анализируемых группах отмечалось снижение частоты встречаемости антигенов НIA A-19, B-5, B-8, B-12 и B-40, что обуславливает резистентность в развитии у них рака пищевода.

На основании всего выше изложенного, можно сделать следующий вывод: люди старше 40 лет (особенно мужчины и несколько реже женщины), которые имеют отягощенную наследственность (онкологические больные в семье по восходящей) или, работающие во вредных производственных условиях, при наличии антигена НIA-B 35 составляют группу повышенного риска по заболеваемости раком пищевода. Эта группа и должна находиться под тщательным врачебным контролем, что увеличит частоту раннего выявления рака пищевода.

**Наличие антигенов НIA-A19, В5, В40 обуславливает резистентность к развитию у людей рака пищевода.**

**Способ реализован следующим образом:**

Больной Боровков В.Н., 54 лет находился на лечении в НИИ онкологии с 16.09.85 г. по 31.10.85 г. история болезни 3142, по поводу рака среднегрудного отдела пищевода ШБ – стадии.

При поступлении жаловался на боли в левой половине грудной клетки, дисфагию, нарушение проходимости грубой пищи, потерю веса на 10 кг за 2 месяца.

Данные анамнеза: считает себя больным около двух месяцев, когда отметил неприятные ощущения при прохождении грубой пищи. Впервые обратился к врачу по месту жительства (Невский р-н г. Ленинграда) в сентябре 1985 года. При выполнении рентгенологического исследования выявлен рак среднегрудного отдела пищевода и направлен на лечение в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ СССР. Кроме этого установлено, что у больного образование 10 классов, работает сварщиком 15 лет на заводе (проф. вредность). Наследственность не отягощена.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, кожные покровы чисты, рост 180 см, вес 70,5 кг. Пульс 78 уд. в 1 мин, А/Д 120/180 мм рт.ст. Сердечные тоны приглушенные, границы в пределах нормы. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный, живот правильной формы, принимает участие в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены.

Дополнительные методы исследования: ФЭС – в среднегрудном отделе пищевода выявлена опухоль в виде язвы, протяженностью 4 см. Рентгеноскопия пищевода: при рентгенологическом исследовании на границе средне-нижнегрудного отдела пищевода Th8-Th9 выявлен блюдцеобразный рак пищевода, протяженностью 5 см. УЗИ – печени: метастазов не выявлено. В предоперационном периоде с 30.09.85 по 2.10.85 проведен курс концентрированной лучевой терапии (телеэлементарии) по 499 сГр. суммарно 1497 сГр. Операция: 3.10.85 года. Внутригрудная экстирпация пищевода по методу Добромуслова-Торека. Гистологически: плоскоклеточный, неороговевающий рак пищевода, прорастающий все слои стенки пищевода, метастазы в 3 лимфатических паренхиматозных узла. Послеоперационный период протекал гладко. В

послеоперационном периоде у больного взяты из вены кровь 10,0 для исследования распределения НIA антигенов крови и установлено: следующее их распределение НIA антигены – А-2, А-9, В-15, В-35. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Больной Трофимов А.И., 64 лет, находился на обследовании в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ СССР с 7.05.86 г. по 26.05.86 г. по поводу рака среднегрудного отдела пищевода IV стадии.

При поступлении жаловался на нарушение проходимости грубой пищи, рвоту и отрыжку пищей, похудание на 15 кг за 5 месяцев, слабость, недомогание.

Данные анамнеза: считает себя больным с декабря 1985 года, когда отметил некоторые затруднения при прохождении грубой пищи, стал запивать водой. Постепенно дисфагия нарастала. Впервые обратился к врачу в апреле 1987 года и при рентгенологическом исследовании выявлен рак пищевода, направлен на лечение в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ СССР. Образование 4 класса, работает рабочим на гребной базе "Динамо". Наследственность отягощена (мать умерла от рака желудка, 1950 году), проф. вредности на работе не было.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, кожные покровы чисты, пульс 78 уд. в 1 мин, ритмичный, А/Д 130/80 мм рт.ст. Сердечные тоны приглушенные, над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный, живот правильной формы, принимает участие в акте дыхания, пальпаторно мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены.

Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены. Дополнительные методы исследования: ФЭК. При фиброгастроскопии в среднегрудном отделе пищевода определяется циркулярное сужение пищевода. Рентгенография пищевода: при рентгенологическом исследовании определяется циркулярное сужение среднегрудного отдела пищевода протяженностью 7 см.

Гистологическое исследование – плоскоклеточный рак.

За время пребывания в стационаре у больной развилась полная непроходимость пищевода. Операция: 14.05.86 г. лапаротомия, наложение гастростомы по методу Витцеля. Во время операции выявлены метастазы в лимфатические узлы малого сальника, случай признан неоперабельным. В послеоперационном периоде у больного из вены взята кровь для изучения распределения НIA антигенов. После лабораторного

исследования установлено распределение HIA антигенов следующее – A-2, B-12, B-35. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Технико-экономическая или планируемая эффективность. Использование предлагаемого способа обеспечивает по сравнению с существующими способами следующие преимущества:

позволяет создать группы риска по заболеванию рака пищевода;

влияет на раннюю выявляемость рака пищевода;

улучшение отдаленных результатов лечения.

- 5      **Ф о р м у л а изобретения**  
 Способ формирования группы риска с заболеванием рака пищевода путем исследования антигенов системы HIA в лимфоцитах крови, отличаясь тем, что, с целью повышения точности способа, в антигennом составе лимфоцитов определяют наличие HIA B-35 антигена.
- 10

Т а б л и ц а 1

Частота встречаемости антигена HIA у больных раком пищевода и здоровых индивидов в зависимости от пола

HIA антиген	Здоровые п = 845	Рак пищево- да общее ко- личество п = = 109	Здоровые мужчины п = 619	Рак пищево- да мужчины п = 92	Здоровые женщины п = 226	Рак пищево- да женщи- ны п = 27
HIA A-1	19,76	29,35	19,54	30,43	20,35	23,52
A-2	51,83	49,54	54,11	46,73	45,5	58,82
A-3	26,98	30,27	26,49	30,43	28,31	29,41
A-9	27,45	21,10	27,3	20,65	27,87	17,64
A-10	19,64	19,26	19,87	20,65	19,02	17,64
A-11	16,33	19,26	16,96	18,47	14,60	5,88
A-19	12,78	5,50 <sup>+</sup>	11,63	1,08 <sup>+</sup>	15,92	0 <sup>+</sup>
A-28	8,04	2,6	8,78	3,26	11,50	5,88
A-x	17,14	25,68	17,24	22,82	16,78	41,17
B-5	21,65	6,42 <sup>+</sup>	21,0	3,26 <sup>+</sup>	23,45	23,52
B-7	27,57	20,18	27,78	18,47	26,99	23,52
B-8	14,91	17,42	15,5	17,39	13,27	17,64
B-12	19,76	10,09	20,51	8,69	17,69	17,64
B-13	6,86	8,25	6,3	8,69	8,40	5,88
B-14	7,33	6,42	7,43	7,60	7,07	5,88
B-15	11,73	8,25	11,14	7,60	13,27	5,88
B-16	5,91	8,25	6,13	10,86	5,3	0 <sup>+</sup>
B-17	7,57	8,25	5,97	9,78	11,94	0 <sup>+</sup>
B-18	10,53	8,25	10,0	4,34 <sup>+</sup>	11,94	23,52
B-21	3,55	2,75	3,39	4,34	3,98	0 <sup>+</sup>
B-22	4,61	3,66	5,16	3,26	3,09	5,88
B-27	9,94	7,33	11,14	6,52	6,63	11,76
B-35	12,30	32,11 <sup>+</sup>	12,92	36,95 <sup>+</sup>	10,61	23,53 <sup>+</sup>
B-40	14,07	5,50 <sup>+</sup>	11,95	5,43 <sup>+</sup>	12,83	5,88 <sup>+</sup>
B-41	5,56	0 <sup>+</sup>	5,81	3,86	4,86	0 <sup>+</sup>
B-y	18,03	44,03	17,72	0 <sup>+</sup>	18,51	29,42

Таблица 2

Частота встречаемости антигена системы НIA среди больных раком пищевода в зависимости от возраста

НIA антиген	Здоровые п = 845	Возраст Больных к моменту возникновения рака пищевода		
		40-49 лет п = 14	50-59 лет П = 50	60-70 лет п = 35
A-1	19,76	14,28	26,6	45,71
A-2	51,83	64,28	46,0	54,28
A-3	26,96	42,85	32,0	17,14
A-9	27,48	21,42	26,0	8,57
A-10	19,64	7,1	18,0	25,71
A-11	16,33	7,1	18,0	22,85
A-19	12,78	14,28	6,0	2,85
A-28	8,04	0	4,0	5,71
A-x	17,14	28,75	4,0	17,14
B-5	21,65	7,142	6,0	5,71
B-7	27,57	35,7	16,0	14,28
B-8	14,91	21,42	22,0	14,28
B-12	19,76	7,142	10,0	14,28
B-13	6,86	21,42	8,0	5,71
B-14	7,33	7,14	8,0	2,85
B-15	11,73	0	8,0	14,28
B-16	5,91	7,14	10,0	5,71
B-17	7,57	0	14,0	5,71
B-18	10,53	7,14	6,0	11,42
B-21	3,55	0	0	11,42
B-22	4,61	0	6,0	2,85
B-27	9,94	7,14	8,0	8,57
B-35	12,30	28,57	34,0	25,71
B-40	14,07		6,6	14,28
B-41	5,56	7,14	2,0	0
B	18,03	42,83	36,0	42,85

Таблица 3

Частота встречаемости антигенов системы НIA среди больных раком пищевода в зависимости от профессиональной вредности и наследственности

НIA антигена	Здоровые п = 845	Проф. вредность и наследственность	Проф. вредность	Наследственность п = 24
			п = 26	
1	2	3	4	5
A-1	19,76	27,11	26,92	33,33
A-2	51,83	52,54	46,15	45,83
A-3	26,98	33,89	15,38	3,75
A-9	27,45	15,25	19,23	33,33
A-10	19,64	20,33	23,03	16,66
A-11	16,33	13,55	19,23	16,66
A-19	12,78	5,08	7,69	4,16
A-28	8,04	5,08	3,84	-
A-x	17,14	25,42	38,46	1,25
B-5	21,63	3,38	11,53	8,33
B-7	27,57	18,64	15,38	16,66
B-8	14,91	18,64	19,23	1,25
B-12	19,76	11,86	3,84	1,25
B-13	6,86	8,47	11,53	4,16
B-14	7,33	6,77	7,69	4,16

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
B-15	11,73	6,77	7,69	8,33
B-16	5,91	5,08	15,38	4,16
B-17	7,57	5,08	3,84	20,83
B-18	10,53	5,08	3,84	16,66
B-21	3,55	3,38	3,84	4,16
B-22	4,61	3,38	3,84	4,16
B-27	9,94	6,77	7,69	1,25
B-35	12,30	42,37	26,92	33,33
B-40	12,07	5,08	3,84	8,33
B-41	5,56	3,38	-	-
B-y	18,03	45,16	-	29,16

Редактор

Составитель А.Довгалюк  
Техред М.Моргентал

Корректор М.Керецман

Заказ 939

Тираж

Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035. Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101